

**19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**

DEUTSCHES  
PATENTAMT

**Offenlegungsschrift**  
**DE 43 10 607 A 1**

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>:  
**G 01 N 35/06**  
G 01 N 27/414

- (21) Aktenzeichen: P 43 10 607.2  
 (22) Anmeldetag: 31. 3. 93  
 (43) Offenlegungstag: 14. 10. 93

**DE 43 10 607 A 1**

- ③① Unionspriorität: ③② ③③ ③①

**31.03.92 JP 77336/92**

- ⑦① Anmelder:

**Kabushiki Kaisha Toshiba, Kawasaki, Kanagawa, JP**

- ⑦<sup>4</sup> Vertreter:

**Blumbach, P., Dipl.-Ing.; Zwirner, G., Dipl.-Ing.  
Dipl.-Wirtsch.-Ing., 65193 Wiesbaden; Weser, W.,  
Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Kramer, R., Dipl.-Ing., 81245  
München; Hoffmann, E., Dipl.-Ing., Pat.-Anwälte,  
82166 Gräfelfing**

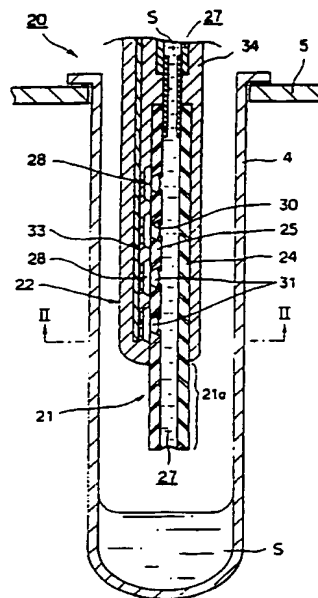
- ⑦2 Erfinder:

**Sakai, Tadashi, Yokohama, Kanagawa, JP; Yagi, Hitoshi, Yokohama, Kanagawa, JP**

**Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt**

- ### ⑤4 Düsen-Analysevorrichtung

- (57) Eine Düsen-Analysevorrichtung zum Ansaugen einer Probenlösung (5) in einem Probenbehälter (4) zum Analysieren der Probenlösung enthält eine Probenansaugdüse (21), die die in dem Probenbehälter (4) befindliche Probenlösung ansaugt, und einen Lösungskomponenten-Sensor (22) mit einem Sensorabschnitt, der einstückig mit einem vorderen Endabschnitt der Probenansaugdüse ausgebildet ist, die in den Probenbehälter eingeführt wird. Der einstückige Aufbau von Probenansaugdüse und Lösungskomponentensensor besitzt eine Größe, die das Einführen der Anordnung in den Probenbehälter (4) gestattet, wobei der Lösungskomponentensensor (22) einen Sensorausgangsabschnitt aufweist, der mit einer wasserabweisenden Isolierschicht versehen ist. Außerdem ist auf der Oberfläche des Sensors durch eine Überzugsbehandlung eine hydrophobe Schicht gebildet. In dem Probenströmungskanal befindet sich ein Probenflüssigsperrventil an einer Stelle zwischen dem vorderen Ende der Probenansaugdüse und dem Sensorabschnitt des Lösungskomponentensensors (22).



**DE 43 10 607 A 1**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

**BUNDESDRUCKEREI 08. 93 308 041/588**

21/48

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine automatische Analysevorrichtung für die chemische oder biochemische Analyse, um automatisch eine Größe einer speziellen chemischen oder biochemischen Substanz zu messen, die in einem zu analysierenden Stoff enthalten ist. Insbesondere betrifft die Erfindung eine Düsen-Analysevorrichtung zum Messen einer Spurengröße eines zu analysierenden Stoffs, beispielsweise einer Blutprobe.

In einer biochemischen automatischen Analysevorrichtung zum automatischen Messen einer Größe einer speziellen chemischen Substanz, die in einem zu analysierenden Stoff enthalten ist, beispielsweise einer Blutprobe, war es erforderlich, viele Arten von Prüfgegenständen zu prüfen, die benötigte Stoffmenge herabzusetzen, die Prüfungsgeschwindigkeit zu verbessern und dergleichen.

Um diesen Erfordernissen zu genügen, besteht eine Maßnahme darin, die Größenordnung der zu messenden Stoffmenge für einen Prüfgegenstand zu minimieren, beispielsweise auf eine Größenordnung von einem  $\mu\text{m}$  ( $1\mu$ ). Fig. 10 und 11 zeigen den Aufbau einer üblichen biochemischen automatischen Analysevorrichtung. Nach Fig. 10 und 11 ist ein Blutserum S als zu analysierende Probe in einem Primärbehälter 2 gespeichert, der von einer Probenscheibe 1 aufgenommen wird, wobei die Scheibe 1 eine Vielzahl von Primärprobenbehältern 2 aufnimmt.

Eine in dem Primärprobenbehälter 2 befindliche Blutserumprobe S wird einer automatischen Analyse unterzogen, indem die Blutserumprobe S zunächst aus dem Primärprobenbehälter 2 mit Hilfe einer Entnahmedüse 3 entnommen wird, woraufhin die Probe S dann einem Probenbehälter 4 zugeleitet wird. Auf einer Reaktions-scheibe 5 befinden sich mehrere Probenbehälter 4, und nach dem Einfüllen in die Probenbehälter 4 werden die notwendigen Reagenzien in die jeweiligen Probenbehälter 4 eingegeben, und zwar über eine Reagenzmittel-Zuführdüse 8.

Die Reagenzien kommen aus Reagenzbehältern 7, die auf einer Reagenzscheibe 6 gehalten sind.

Nach der Zugabe des Reagenzmittels in die Probenbehälter 4 wird Analysierlicht über eine optische Meßvorrichtung 9 auf die jeweiligen Probenbehälter 4 gestrahlt, um dadurch eine Absorptionsanalyse vorzunehmen, während die in dem Probenbehälter befindliche Blutserumprobe S von einer Probenansaugdüse 10 angesaugt wird, um für eine Elektrolyt-Messung zur Verfügung zu stehen. Die Blutserumprobe wird nach dem Ansaugen einem Durchfluß-Ionensensorsystem 11 für die Elektrolyt-Messung zugeleitet, wobei dieses System als Düsen-Analysevorrichtung ausgebildet ist, um eine Elektrolyt-Analyse vorzunehmen.

Fig. 11 zeigt das Durchfluß-Ionensensorsystem 11 als ein Beispiel eines herkömmlichen Elektrolyt-Meßsystems für die Elektrolyt-Analyse. Gemäß Fig. 11 wird die Blutserumprobe S dadurch angesaugt, daß das vordere Ende der Probenansaugdüse 10, das mit einer Strömungszelle 12 in Verbindung steht, in den von der Reaktionsscheibe 5 getragenen Probenbehälter 4 eingetaucht wird, so daß Blutserum aus dem Probenbehälter 4 in die Strömungszelle 12 des Ionensensorsystems 11 gelangt. Die Strömungszelle 12 wird in einem zur Temperaturkonstanthaltung dienenden Mantel 13 aufgenommen, so daß die Temperatur jedes in der Strömungszelle 12 angeordneten Sensors und die der Blutserumprobe S konstant gehalten wird, indem heißes

Wasser mit konstanter Temperatur in den Mantel 13 über ein der Temperaturkonstanthaltung dienendes Wassenumwälzsystem 14 zirkuliert wird. Ein Signal von jedem in der Strömungszelle 12 befindlichen Sensor wird nach außen übertragen, um dadurch die Elektrolyt-Analyse durchzuführen.

Nach Fig. 10 enthält das automatische Analysesystem eine Wascheinheit 16 für die Probenbehälter, einen Probenentnahmedüsenarm 17, einen Reagenzdüsenarm 18, eine Blackbox 19a des optischen Meßsystem 9 und eine Lichtquelle 19b.

Bei dem herkömmlichen Durchfluß-Ionensensorsystem 11 mit dem oben beschriebenen Aufbau wird die Probenansaugdüse 10 direkt in die Blutserumprobe S innerhalb des Probenbehälters 4 eingetaucht, um die Probe anzusaugen und sie mit Hilfe der Probenansaugdüse 10 in die Strömungszelle 12 zu geben. Bei diesem Ionensensorsystem 11 besitzt die Probenansaugdüse 10 einen Düsenabschnitt relativ größer Länge, der sich zwischen dem Probenbehälter 4 und der Strömungszelle 12 erstreckt. Dies führt zu dem Problem, daß eine Zusatzmenge der Blutserum-Probenlösung benötigt wird, die einem Innenvolumen dieses Düsenabschnitts entspricht. Außerdem ist eine sehr große Menge der Blutserumprobe erforderlich für die Elektrolyt-Messung, verglichen mit anderen Prüf- oder Analysegegenständen, so daß eine Verringerung der Menge der Probe für die Elektrolytmessung angestrebt wurde, um die benötigte Spurenmengenanalyse zu bewerkstelligen.

Obschon die Temperatur des Probenbehälters 4 auf einer konstanten Temperatur von 370 gehalten wird, was mit Hilfe eines nicht dargestellten Konstanttemperaturtanks geschieht, der sich unterhalb der Reaktions-scheibe 5 befindet, bereitet es Schwierigkeiten, die Temperatur in einem oberen Bereich aufrechtzuerhalten, in welchem der Ansaugdüsenarm und weitere Gegenstände liegen. Um diesen Nachteil zu beseitigen, muß man den Konstanttemperaturmantel 13 im Bereich der Strömungszelle am oberen Ende der Stoffansaugdüse 10 anordnen, was die Anbringung eines speziellen Temperatursteuersystems oder eines Heißwasser-Umwälzsystems 14 erforderlich macht. Hierdurch verkompliziert sich die Elektrolyt-Messung selbst. Der Austausch einer Sensorzelle ist schwierig.

Obschon die Spurmengenanalyse der zu analysierenden Probe dadurch vorgenommen werden kann, daß man den Innendurchmesser des Probenströmungswegs klein macht, führt die Reduzierung des Innendurchmessers zu einer Verschlechterung der Leitfähigkeit des Probenkanals, und dies wiederum führt zu einer zeitlichen Verzögerung zwischen dem Ansaugvorgang einer nicht dargestellten Probenansaugpumpe, die mit Abstand entlang dem Probenströmungsweg angeordnet ist, und dem eigentlichen Probenansaugvorgang.

Durch die genannte zeitliche Verzögerung ergibt sich ein sog. Nachlaufphänomen der Probenlösung, nachdem der Betrieb der Ansaugpumpe beendet ist, so daß sich die Stabilisierung eines Ausgangssignals verzögert. Dies führt insgesamt zu einer Verlangsamung der Behandlungsgeschwindigkeit. Um dieses Problem des Nachlaufphänomens zu vermeiden, kann man die Probenansaugdüse 10 in einem in die Probenlösung S eingetauchten Zustand halten, jedoch nimmt dabei der Strömungszellensensor mit einiger Wahrscheinlichkeit Verunreinigungen von einer Lösungsoberfläche der Probenlösung S auf. Dies führt zu einer Verschlechterung der Meßleistung.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, unter Be-

seitigung der dem Stand der Technik anhaftenden Probleme eine Düsen-Analysevorrichtung anzugeben, mit der die für eine Elektrolyt-Messungs-Analyse benötigte Probenlösung verringert wird und außerdem das Elektrolyt-Meßsystem dadurch kompakt gestaltet wird, daß die eine konstante Temperatur sichernde Einrichtung entfällt.

Außerdem soll durch die vorliegenden Erfindung eine Düsen-Analysevorrichtung geschaffen werden, die im Stande ist, die für die Durchflußanalyse des Elektrolyts benötigte Menge an Flüssigsubstanz zu verringern, um eine Analyse und eine Messung des zu prüfenden Stoffs mit hoher Leistungsfähigkeit vornehmen zu können, indem beim Ansaugen des Stoffs mit Sicherheit ein Nachlaufen des Stoffs verhindert wird.

Gelöst wird die Aufgabe erfindungsgemäß durch die in den Ansprüchen angegebene Erfindung.

Die Erfindung schafft eine Düsen-Analysevorrichtung zum Ansaugen einer in einem Probenbehälter befindlichen Probenlösung zum Analysieren der Probenlösung, welche umfaßt:

eine Probenansaugdüsenanordnung zum Ansaugen der in den Probenbehälter gespeicherten Probenlösung; und

eine Lösungskomponenten-Sensoreinrichtung mit einem Sensorabschnitt, der einstückig mit einem vorderen Endabschnitt der in das Probengefäß einzuführenden Düsenanordnung ausgebildet ist, wobei der einstückige Aufbau der Probenansaugdüsenanordnung und der Lösungskomponenten-Sensoreinrichtung eine Größe aufweist, die sein Einführen in den Probenbehälter ermöglicht, und die Lösungskomponenten-Sensoreinrichtung einen Sensorausgabeabschnitt aufweist, der mit einer wasserabweisenden Isolierschicht versehen ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält der Lösungskomponenten-Sensor einen Strömungszellensensor, der seinerseits einen Strömungszellenkörper, ein plattenförmiges Sensorchip, das an dem Strömungszellenkörper befestigt ist, und einen Probenströmungskanal aufweist, der in axialer Richtung des Strömungszellenkörpers ausgebildet ist.

Ein Düsenchip und ein Probenansaugrohr werden vorab einstückig mit dem Strömungszellenkörper ausgebildet.

Die Düsen-Analysevorrichtung enthält außerdem eine Probenströmungs-Sperrventileinrichtung, die in dem Probenströmungskanal an einem Abschnitt zwischen dem vorderen Ende der Probenansaugdüse und dem Sensor angeordnet ist, welcher einen Abschnitt der Lösungskomponenten-Sensoreinrichtung bildet.

Die Probenströmungs-Sperrventileinrichtung weist ein Rückschlagventil auf. Die Probenströmungs-Sperrventileinrichtung ist einstückig mit dem Strömungszellensensor ausgebildet, wobei es sich um ein Mikroventil handelt, welches sich aus einem piezoelektrischen Element, einem Ventilsitz und einer in Richtung auf den Ventilsitz verlagerbaren Ventilmembran zusammensetzt. Der Lösungskomponenten-Sensor enthält einen Strömungszellensensor mit einem Strömungszellenkörper, einem mit dem Strömungszellenkörper verbundenen Sensorchip und einem Probenströmungskanal, der in axialer Richtung des Strömungszellenkörpers ausgebildet ist, wobei das Mikroventil sich an einem Strömungsänderungsabschnitt innerhalb des Probenströmungskanals befindet. Der Strömungszellensensor enthält einen Strömungszellenkörper in Form eines Siliciumsubstrats als Unterlage, eine Sensorplatte, die ein Sensorchip auf einer Seite des Strömungszellensensors

bildet, und ein Abdeckelement auf einer anderen Seite des Strömungszellensensors, wobei der Probenströmungskanal zwischen dem Sensorchip und dem Abdeckelement ausgebildet ist.

Der Probenströmungskanal setzt sich zusammen aus einer im Querschnitt V-förmigen Nut, die durch eine isotrope Ätzbehandlung eines Siliciumsubstrats gebildet ist.

Der Strömungszellenkörper besitzt eine mit einer hydrophoben Schicht überzogene Oberfläche, um eine Oberflächenverunreinigung auszuschließen. Der Sensorchip setzt sich zusammen aus einem Siliciumsubstrat mit Mehrschichtaufbau. Das Siliciumsubstrat besitzt eine Oberfläche, auf der mehrere Feldeffekttransistoren in Form einer Reihe ausgebildet sind, und das Siliciumsubstrat besitzt eine weitere Oberfläche, in der mehrere Öffnungen in solchen Abschnitten ausgebildet sind, die den Positionen der Feldeffekttransistoren entsprechen. Auf den Oberflächen der Feldeffekttransistoren sind Gate-Isolierschichten oder Gate-Passivierungsschichten ausgebildet, und zwar auf Seiten, die zu den Öffnungen hin freiliegen, wodurch empfindliche Abschnitte gebildet werden.

Außerdem ist auf der Oberfläche des Strömungszellensensors eine hydrophobe Schicht ausgebildet, indem auf die Oberfläche ein Ethylenfluorid aufgetragen ist.

Bei der erfindungsgemäßen Düsen-Analysevorrichtung mit dem oben geschilderten Aufbau läßt sich ein Totraum des Innenvolumens des Düsenabschnitts der Vorrichtung zum Ansaugen einer zu analysierenden Lösung aus dem Probenbehälter spürbar verringern, so daß dadurch die Menge der Probenlösung, die für die Analyse benötigt wird, beträchtlich reduziert wird. Die Verkürzung des Düsenabschnitts verringert die Zeit, während der die Probenlösung in den Sensorabschnitt eingeleitet wird, so daß ein rasches Ansprechverhalten ebenso erreicht wird wie eine verbesserte Wirksamkeit bei der Probenbehandlung.

Die Probenlösung läßt sich messen, während der Sensorabschnitt in dem Probenbehälter gehalten wird, so daß keinerlei Mittel für die Konstanzhaltung der Temperatur für die Strömungszelle erforderlich ist, und sich die Probe analysieren läßt, während Probe und Sensor innerhalb des Probenbehälters auf einer konstanten Temperatur gehalten werden. Die Vorrichtung läßt sich dadurch sehr kompakt halten.

Da sich das Strömungs-Sperrventil in dem Probenströmungskanal an einem Abschnitt zwischen dem vorderen Ende der Düse und dem Sensorabschnitt des Strömungszellensensors befindet, läßt sich das Nachlaufphänomen der Probenlösung nach dem Ansaugvorgang praktisch beseitigen, so daß die Zeit, die zur Erzielung einer stabilen Ausgangsgröße nach dem Ansaugvorgang verstreicht, verkürzt wird. Außerdem läßt sich der Leitungswiderstand dadurch erhöhen, daß man das Absperrventil schließt, während das vordere Ende der Probenansaugdüse in die Probenlösung innerhalb des Probenbehälters eingetaucht ist, so daß sich der Störpegel senken läßt und weitere Schwierigkeiten vermieden werden, so z. B. ein Herabtropfen von Flüssigkeit oder die Entstehung von Luftblasen, indem das Sperrventil geschlossen wird.

Im folgendem werden Ausführungsbeispiele der Erfindung anhand der Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 eine Seiten-Schnittansicht einer ersten Ausführungsform einer Düsen-Analysevorrichtung mit einem Lösungskomponentensensor gemäß der Erfindung;

Fig. 2 eine Querschnittsansicht entlang der Linie II-II in Fig. 1;

Fig. 3 eine Seiten-Schnittansicht einer zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

Fig. 4 eine perspektivische Ansicht des Lösungskomponentensensors nach Fig. 3;

Fig. 5 eine graphische Darstellung der Beziehung zwischen einer Ansaugmenge einer Probenlösung und einer Kaliumjonen-Empfindlichkeit eines Kaliumsensensors;

Fig. 6 eine seitliche Schnittansicht einer dritten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Düsen-Analysevorrichtung;

Fig. 7 eine Seitenansicht einer vierten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Düsen-Analysevorrichtung;

Fig. 8 ebenfalls eine Seitenansicht einer weiteren Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Düsen-Analysevorrichtung;

Fig. 9 eine graphische Darstellung, die das Ansprechverhalten beim Betrieb eines Probendurchfluß-Sperrventils darstellt, welches für die in Fig. 8 gezeigte Düsen-Analysevorrichtung vorgesehen ist;

Fig. 10 eine schematische, perspektivische Ansicht eines herkömmlichen automatischen biochemischen Analysesystems; und

Fig. 11 eine schematische Ansicht eines Strömungszellen-Meßsensors üblicher Bauart, der für das in Fig. 10 gezeigte herkömmliche automatische biochemische Analysesystem vorgesehen ist.

Die erfindungsgemäße Düsen-Analysevorrichtung wird für ein automatisches biochemisches Analysesystem zum Messen einer Menge einer spezifischen chemischen Substanz eingesetzt, welche in einem zu analysierenden Material enthalten ist, beispielsweise zum Zweck der Blutuntersuchung. Eine Düsen-Analysevorrichtung 20 besitzt den in Fig. 1 gezeigten Aufbau und wird für ein Elektrolytmessungs-Analysesystem des automatischen biochemischen Analysesystems mit dem Aufbau, der etwa demjenigen nach Fig. 10 entspricht, eingesetzt. Folglich ist in Fig. 1 nicht der gesamte Aufbau dargestellt, und gleiche Bezugszeichen wie in Fig. 10 beziehen sich auf entsprechende Elemente.

Die Düsen-Analysevorrichtung 20 besitzt eine Proben-Ansaugdüse 21, die in den Probenbehälter 4 eintritt oder aus dem Probenbehälter 4 herausgezogen wird, welcher von der Reaktionsscheibe 5 als Probenbehälter-Halter getragen wird. Ein einen Lösungskomponentensensor bildender Düsen-Strömungszellensensor 22 ist einstückig mit einem Vorderabschnitt der Proben-Ansaugdüse 21 ausgebildet. Der Strömungszellensensor 22 besitzt einen Aufbau, der es ihm ermöglicht, in dem Probenbehälter 4 aufgenommen zu werden, und er besitzt außerdem eine Querschnittsfläche, die kleiner ist als der Öffnungsquerschnitt des Probenbehälters 4. Der integrale Aufbau des Strömungszellensensors 21 mit der Proben-Ansaugdüse 22 gibt die Möglichkeit, die Temperatur des Strömungszellensensors auf einem konstanten Wert zu halten, und zwar mit Hilfe eines Tanks, der eine konstante Temperatur für den Probenbehälter 4 gewährleistet, so daß die Anbringung eines unabhängigen Mantels zur Temperaturhaltung entfällt.

Der Strömungszellensensor 22 setzt sich zusammen aus einem Strömungszellenkörper 24 und einem plattenähnlichen Sensor-Chip 25, welcher durch elektrostatische Verbindungsmittel oder ein organisches Bindungsmittel einstückig mit dem Strömungszellenkörper 24 ausgebildet ist, wobei in einer V-förmigen Nut 26 ein

Probenströmungskanal 27 als Strömungskanal in Längsrichtung, d. h. in axialer Richtung des Strömungszellenkörpers 24 gemäß Fig. 2 ausgebildet ist. Die V-förmige Nut 26 läßt sich bilden durch eine isotrope Ätzbehandlung eines Siliciumsubstrats, wobei die V-förmige Nut 26 durch eine Strömungskanalnut mit rechteckigem, trapezförmigem oder kreisförmigem Querschnitt ersetzt werden kann. Außerdem kann der Strömungszellenkörper 24 aus einem Glas oder Acrylharz anstatt aus Silicium gebildet sein. Auf der Oberfläche des Probenströmungskanals 27 kann eine hydrophobe Schicht ausgebildet sein, um eine Verunreinigung der Oberfläche auszuschließen.

Der Sensor-Chip 25 wird dadurch hergestellt, daß ein Direktbindungs-Siliciumsubstrat (Wafer) mit einer Drei-Schicht-Struktur aus Silicium/Oxid/Silicium, wie sie in der japanischen Patent-OS 62-123 348 offenbart ist, hergenommen wird und das Silicium in eine Streifenform auf einer (ersten) Oberfläche des Substrats gebracht wird, um auf diese Weise mehrere, beispielsweise vier Feldeffekttransistoren (FET) 28 in einer Reihe auszubilden, welche eine Hauptkomponente des Lösungskomponentensensors bilden.

Diese FETs 28 werden einer Schnittbehandlung entsprechend einer Zahl unterzogen, die der Zahl der notwendigen Detektorkomponenten für den Sensor-Chip 25 entspricht, und werden anschließend ins Gehäuse eingebracht. Bei der in Fig. 1 dargestellten Ausführungsform werden drei Elemente zum Erfassen von Natrium-, Kalium- und Chlorionenkomponenten und ein Element zum Überwachen einer Temperatur in einer Reihe angeordnet. Die eine Reihe von FETs 28 ist effektiv, weil ein Außendurchmesser der Reihe auch dann nicht größer wird, wenn die Anzahl der benötigten FETs 28 erhöht wird. Bei einer Integration von vier FETs 28 hat der Sensor-Chip 25 Abmessungen, die einer Länge von 5,6 mm, einer Breite von 2,0 mm und einer Dicke von 0,2 mm entsprechen.

Durch isotrope Ätzbehandlung sind in der anderen (zweiten) Fläche des Sensor-Chips 25 Öffnungen 30 an solchen Stellen ausgebildet, die der Stelle der jeweiligen FETs 28 entsprechen. Auf den Rückseiten der FETs 28, die zu der Bodenfläche der Öffnungen 23 hin freiliegen, sind Siliciumoxid-Gateisolierschichten und Gate-Passivierungsschichten aus beispielsweise Siliciumnitrid ausgebildet, welche als Ausnehmungen die empfindlichen Sensor-(Gate-)Abschnitte 31 bilden. Auf diese vertieften Abschnitte, die die empfindlichen Sensorabschnitte 31 bilden, sind empfindliche Schichten für die entsprechenden Ionen aufgebracht. Genauer gesagt, besteht die Kaliumionen-Schicht beispielsweise aus Valinomycin, das als Sensormaterial verwendet wird, und Polyvinylchlorid, welches als Grundmaterial dient. Die Natriumionenschicht setzt sich z. B. aus Biscrown-Ether als Sensormaterial und Polyvinylchlorid als Grundmaterial zusammen. Die Chlorionenschicht setzt sich beispielsweise aus Ammoniumsalz der vierten Klasse als Sensormaterial und Epoxiharz als Grundmaterial zusammen. Die empfindlichen Sensorschichten werden gebildet, indem die empfindlichen Stoffe und die Grundmaterialien mit einem Plastifizierer und einem Lösungsmittel gemischt und mit Hilfe einer Mikroauftragvorrichtung in die Ausnehmungen gegossen werden. Wenn als Lösungsmittel Zyklohexanon verwendet wird, erfolgt die Vergießung allmählich ohne rasches Trocknen der Spurenmenge der ursprünglichen Lösung.

Obwohl die Temperaturmessung erfolgen kann, ohne daß die Schichten speziell in die Ausnehmungen der

FETs 28 zur Temperaturmessung eingebracht werden, können Schichten lediglich aus den Grund-Trägermaterialien ohne die Sensormaterialien gebildet werden. Entsprechend der Ausbildung solcher Schichten läßt sich die momentane Oberflächentemperatur des Sensors unter Bedingungen überwachen, die praktische identisch sind mit denjenigen anderer Sensoren, die mit den ionenempfindlichen Schichten ausgestattet sind.

Die empfindliche Gate-Schicht oder der empfindliche Sensorabschnitt 31 wird dadurch gebildet, daß eine benötigte Ursprungslösung eingegossen und etwa einen Tag lang in einer Trocknungskammer getrocknet wird, beispielsweise in einer trocknenden Stickstoffatmosphäre, um das Lösungsmittel zu entfernen.

Da die FETs 28 auf einer Seite des Sensor-Chips 25 ausgebildet sind, während auf dessen anderer Seite die empfindlichen Sensorabschnitte 31 ausgebildet sind, muß man keinen besonderen Isolierschutz auf der Seite des Probenströmungskanals 27 des Sensor-Chips 25 vorsehen, um einen Schutz gegenüber der Probenlösung S zu erhalten. Folglich lassen sich die Fläche auf der Seite der empfindlichen Sensorabschnitte des Sensor-Typs 25 und die Wandfläche des Probenströmungskanals 27 flach ausbilden, so daß die äußere Form des Strömungszellensensors kompakt gestaltbar ist und auch bei kleinen Spurenmengen der Probenlösung S wirksam ist. Weiterhin läßt sich durch den Aufbau nach diesem Ausführungsbeispiel ein ISFET bilden, bei dem die empfindlichen Gate-Abschnitte 31 zum Erfassen der Ionen durch direkten Kontakt mit der Probe einerseits und Ausgangselektroden (FETs 28) wie Drain- und Sourceelektroden, die leicht durch Ionen oder dergleichen verunreinigt werden, andererseits, getrennt auf beiden Seiten des Sensor-Chips 25 ausgebildet werden.

Jeder der FETs 28 des Sensor-Chips 25 wird mit der Vorderseite nach unten an einem flexiblen Verdrahtungssubstrat aus Polyimid, 33, angebracht, und über diese Verbindung lassen sich die Verdrahtungen der einzelnen FETs 28 nach außen führen.

Für eine glatte Leitungsführung der Verdrahtung von dem Sensor-Chip 25 ausgehend ist es vorteilhaft, wenn die Ausgangselektrode auf der Seite des Sensor-Chips 25 eine Drei-Schicht-Struktur aufweist, die sich zusammensetzt aus Gold-Kupfer-Titan-Schichten oder eine Vier-Schicht-Struktur aufweist, die sich aus Gold-Nickel-Kupfer-Titan-Schichten zusammensetzt, wobei die Ausgangselektrode auf der Seite des flexiblen Verdrahtungssubstrats 33 durch eine Beschichtungsbehandlung mit Lötpaste erfolgt. Bei einer derartigen Behandlung ist es notwendig, um den Außendurchmesser des Düsen-Strömungszellensensors 22 klein zu halten, das flexible Verdrahtungssubstrat 33 mit dem Sensor-Chip 25 überlappend zu verbinden, und, um eine gute Leitungsverbindung zu erhalten, die Oberfläche der Lötbeschichtung der Elektrode höher anzuordnen als die Oberfläche der Abdeckschicht, welche die Oberfläche des flexiblen Verdrahtungssubstrats 33 mit Ausnahme des Abschnitts der angeschlossenen Elektrode abdichtet. Das flexible Verdrahtungssubstrat 33 kann derart ausgebildet sein, daß es einen mehrschichtigen Aufbau aufweist, damit das Layout der Verdrahtungsleitungen auf dem flexiblen Verdrahtungssubstrat 33 kompakt wird. Das flexible Verdrahtungssubstrat 33 und der so gebildete Sensor-Chip 25 werden in ihren jeweiligen Lagen angeordnet und dann durch Impuls-Wärmebehandlung verlötet und zusammengebracht.

Auf der Oberfläche des Düsen-Strömungszellensensors 22 wird mit Ausnahme des vorderen Düsenab-

schnitts 21a eine wasserabweisende Isolierschicht 34 gebildet, indem ein hitzehärtbares Harz wie z. B. Epoxidharz aufgetragen wird. Nach der Isolierbehandlung zur Erzielung der Wasserfestigkeit erfolgt eine Beschichtung mit Ethylenfluorid, damit die Oberfläche des Strömungszellensensors 22 hydrophob wird. Die Verunreinigung der Außenfläche des Strömungszellensensors 22 läßt sich verringern, und die Menge der benötigten Probe für die Behandlung läßt sich ebenfalls reduzieren, wenn eine derartige Beschichtung vorgenommen wird.

Bei dem erfindungsgemäßen Düsen-Strömungszellensensor 22 nach dieser Ausführungsform läßt sich das Innenvolumen des Strömungszellensensors 22 zwischen dem vorderen Düsenende des Düsenabschnitts 21a und dem empfindlichen Sensorabschnitt 31 um etwa 2 µl spürbar reduzieren, wenn die Breite des Strömungskanals 1,00 mm und die Länge des Düsenabschnitts 22a des Sensor-Chips 25 5 mm beträgt.

Der für die Düsen-Analysevorrichtung gemäß der Erfindung eingesetzte Strömungszellensensor gemäß der Erfindung wird in folgender Weise hergestellt:

Zunächst wird ein Siliciumsubstrat vorbereitet und dann wird auf einer (ersten) Fläche des Siliciumsubstrats eine Musterbildung durchgeführt, um ein streifenförmiges Muster und damit die Feldeffekttransistoren (FETs) 28 auszubilden. Dann werden die Öffnungen 30 gebildet, beispielsweise durch eine isotrope Ätzbehandlung, die auf die andere Fläche (zweite Fläche) des Siliciumsubstrats an solchen Abschnitten einwirkt, die den FETs 28 auf der ersten Fläche entsprechen.

Dann wird auf der Rückseite der FETs 28, die zu der Öffnung 30 hin freiliegt, eine Schicht ausgebildet, beispielsweise eine Isolierschicht aus Siliciumdioxid oder eine Gate-Passivierungsschicht aus Siliciumnitrid, um auf diese Weise den empfindlichen Gate-Abschnitt 31 zu bilden und den Sensor-Chip 25 zu vervollständigen.

Anschließend wird der so vervollständigte Sensor-Chip 25 angeritzt und dann in einem Zustand montiert, in welchem die vier FETs 28 zur Temperaturüberwachung in einer Reihe in einer Anzahl angeordnet sind, welche der Anzahl der benötigten Detektorkomponenten entspricht, in vorliegendem Ausführungsbeispiel also der drei Ionenkomponenten von Natrium, Kalium und Chlor.

Anschließend wird das aus Polyimid bestehende flexible Verdrahtungssubstrat 33 bezüglich dieses Sensor-Chips 25 positioniert und über eine mit der Oberseite nach unten gerichtete Verbindung mittels Impuls-Wärmebehandlung angebracht.

Hierdurch werden die Verdrahtungsanschlüsse von den FETs 28 des Sensor-Chips 25 hergestellt.

Nachdem der Sensor-Chip 25 und das flexible Verdrahtungssubstrat 33 zusammengefügt sind, werden die benötigten ionenempfindlichen Schichten in den entsprechenden Ausnehmungsabschnitten der empfindlichen Gate-Abschnitte 31 des Sensor-Chips 25 gebildet. Je nach Bedarf werden Schichten lediglich aus den Grund-Trägermaterialien in den Ausnehmungen der zur Temperaturüberwachung dienenden FETs gebildet, um die momentane Temperatur der Sensorfläche zu überwachen, wobei die Bedingungen ähnlich sind, wie im Fall der Ausbildung von ionenempfindlichen Schichten.

Nach der Bildung der Schichten in den Ausnehmungen für die empfindlichen Gate-Abschnitte 31 des Sensor-Chips 25 und der Ausnehmungen für die Temperaturmessung wird der Sensor-Chip 25 mit dem Strömungszellenkörper 24 verbunden, indem zuvor die

Strömungskanalnuten ausgebildet worden sind, wobei das Verbinden mit einem organischen Bindemittel oder durch elektrostatische Bindemittel erfolgt. Als Mittel zur elektrostatischen Bindung wird eine leitende Elektrode auf die Oberfläche der der Elektroden-  
5 der Sensor-Chips 25 abgewandten Oberfläche gebildet, wobei auf die Kanten der strömungskanalnuten vorab ein Glas mit einem hohen Bleianteil und niedrigem Schmelzpunkt aufgespritzt wurde.

Nach diesem Aufspritzen und nach der Ausbildung der empfindlichen Sensorschicht werden der Sensor-Chip 25 und der Strömungszellenkörper 24 miteinander in Überlappung gebracht, und es wird eine Spannung an die Teile angelegt, wobei die Temperatur zwischen Zimmertemperatur und etwa 60° reicht, um die Teile zu verbinden. Bei diesem Vorgang werden der Sensor-Chip 25 und der Strömungszellenkörper 24 elektrostatisch miteinander verbunden, ohne daß dabei die organische empfindliche Schicht (empfindliche Gate-Schicht) beeinträchtigt wird, die extrem empfindlich gegenüber Wärme ist. Nach dem Verbindung und Vereinigen des Sensor-Chips 25 mit dem Strömungszellenkörper 24 wird ein hitzehärtbares Isolierharz, beispielsweise Epoxidharz, vollständig auf den Außenumfang des Sensor-Chips 25 und den Strömungszellenkörper 24 einschließlich ihrer Verbindungsabschnitte aufgebracht, um auf diese Weise die wasserbeständige Isolierschicht 34 zu bilden, die einen wasserabweisenden isolierenden Schutz gewährleistet. Um der Oberfläche des Strömungszellensensors 22 hydrophobe Eigenschaften zu verleihen, wird auf die Oberfläche eine Beschichtung aus einem Material wie z. B. Ethylenfluorid aufgetragen. Bei diesem Auftragen wird die Verunreinigung der Außenfläche der Düsenzelle deutlich reduziert.

In der oben beschriebenen Weise wird der Strömungszellensensor 22 für die Düsen-Analysevorrichtung vorbereitet. Der so vorbereitete Strömungszellensensor 22 besitzt einen vorderen Düsenabschnitt 21a, der einstückig mit einem verlängerten Abschnitt des Strömungszellenkörpers 24 und des Sensor-Chips 25 ausgebildet ist, so daß die Länge des Düsenabschnitts 21a relativ kurz ist. Bei dem beschriebenen Ausführungsbeispiel wird der Düsenabschnitt 21a jedoch einstückig gebildet, und wird in die Probenlösung S eingetaucht. In einer abgewandelten Ausführungsform jedoch kann der verlängerte Abschnitt mit Ausnahme des Sensorabschnitts, z. B. des empfindlichen Gate-Abschnitts 31, verkürzt oder ganz fortgelassen werden, so daß der den Sensor bildende Abschnitt direkt in die Probenlösung eingetaucht wird. Außerdem kann der Düsenabschnitt dadurch gebildet werden, daß ein beispielsweise aus rostfreiem Metall oder Teflon (Warenzeichen) bestehendes separates kleines Düsenanteil an dem vorderen Endabschnitt des Strömungskanals angebracht wird.

Fig. 3 und 4 zeigen eine zweite Ausführungsform des erfindungsgemäßen Düsen-Strömungszellensensors 22A.

Der Strömungszellensensor 22A nach dieser Ausführungsform schließt sich an den vorderen Endabschnitt der Probenansaugdüse 21 an, wobei vorab an einem Strömungszellenkörper 24A, der eine Abdeckung bildet, ein Düsenröhrchen 35 und ein Probenansaugröhrchen 36 angebracht worden sind, wobei also der Düsenabschnitt durch das Düsenröhrchen 35 gebildet wird. Da bei diesem Aufbau des Düsenröhrchen 35 vorab mit dem Strömungszellenkörper 24A zusammengefügt worden ist, besteht kein Erfordernis, den Sensor-Chip 25

mit irgendeiner Art von Verlängerung auszustatten.

Die übrigen Merkmale dieser Ausführungsform nach Fig. 3 und 4 sind im wesentlichen die gleichen wie bei der Ausführungsform nach Fig. 1 und 2, wobei gleiche Bezugszeichen für entsprechende Teile vorgesehen sind. In Fig. 3 und 4 kann eine Sensor-Ausgangselektrode 38 an dem Sensor-Chip 25 ausgebildet werden, und es kann eine Ausgangselektrode 39, die an dem flexiblen Verdrahtungssubstrat 33 gebildet ist, mit der Ausgangselektrode 38 in Kontakt gebracht werden.

Bei dem Aufbau des Düsen-Strömungszellensensors 22A nach der Ausführungsform gemäß Fig. 3 und 4 läßt sich die Abmessung des Sensor-Chips 25 minimieren, und da es weiterhin nicht nötig ist, ein spezielles Muster des Düsenröhrchens auf der Chipfläche auszubilden, läßt sich eine Reihe von Sensoren in Festkörperform bilden, und das Zerteilen erfolgt dann entsprechend der Anzahl von Elementen.

In einem diese Ausführungsform betreffenden Experiment wurde das Düsenröhrchen 35 aus einem dünnen Rohr mit einem Innendurchmesser von 0,8 mm und einer axialen Länge von 5 mm gebildet, wobei ein Totvolumen von etwa 3 µl beobachtet wurde. Das Volumen für den Sensorabschnitt betrug etwa 3 µl bei 4 Elementen. Der Strömungskanal war 1,0 mm breit und 0,5 mm tief. Außerdem wurde ein Teflonrohr für das Düsenröhrchen 35 verwendet, wobei jedoch ein Röhrchen aus rostfreiem Stahl ebenfalls eingesetzt werden kann. Auch ist es möglich, die vorliegende Erfindung ohne Düsenröhrchen auszuführen.

Unter Verwendung des Düsen-Strömungszellensensors 22A nach Fig. 3 und 4 wurde eine Messung vorgenommen, bei der etwa folgendermaßen vorgegangen wurde:

Es wurde ein Probenbehälter mit Innenabmessungen von 4 mm × 5 mm und einer Tiefe von 40 mm vorbereitet, und in diesen Probenbehälter wurde eine Blutserum-Probe in einer Menge von 5 µl eingegeben. Zu dem Blutserum wurde eine Triphosphat-Pufferlösung gegeben, um das Blutserum 20fach zu verdünnen.

Anschließend wurde der Düsen-Strömungszellensensor 22A in den Probenbehälter 4 eingegeben, und mit Hilfe einer Verdrängerpumpe wurde die Probenlösung S verdünnt. Dann wurde das Düsenröhrchen 35 angehoben, um sein vorderes Ende oberhalb des Flüssigkeitsspiegels der verdünnten Probenlösung S innerhalb des Probengefäßes 4 anzuordnen, und anschließend wurde das Ausgangssignal erfaßt und aufgezeichnet. Die Menge der anzusaugenden Probenlösung wurde von 20 µl auf 10 µl geändert, und es wurde die Beziehung zwischen der Empfindlichkeit des Kaliumionensensors und der angesaugten Menge der Probenlösung untersucht. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist in Fig. 5 dargestellt. Wie aus Fig. 5 hervorgeht, wurde bei einer Ansaugmenge von 60 µl eine gesättigte Empfindlichkeit beobachtet, was zeigte, daß die Menge der für den Strömungszellensensor benötigten Probenlösung S bei dieser Ausführungsform eine sehr geringe Menge von 3 µl ist.

Als Ergebnis der Untersuchung der Beziehung zwischen der Sensortemperatur und der Lage der Sensorzelle wurde herausgefunden, daß die Temperatur konstant gehalten wird, während der Sensorzellenabschnitt sich in dem Probenbehälter 4 befindet, die Temperatur jedoch rapide sinkt, wenn die Sensorzelle aus dem Probenbehälter 4 entnommen wird. Die Messung ist nicht beschränkt auf die Messung der angesaugten Probe im Probenbehälter 4, sondern die Messung kann auch in

einem anderen Behälter vorgenommen werden, der z. B. auf derselben Scheibe angeordnet ist, auf der sich auch der Probenbehälter 4 befindet, wobei die Sensorzelle des Strömungszellensensors 22A auch irgendwo anders außerhalb der Probenscheibe, wo die Temperatur konstant gehalten wird, eingesetzt werden kann. Beispielsweise wird der Strömungszellensensor 22A als Probenansaugdüse in eine Waschlösung gebracht, die auf der konstanten Temperatur gehalten wird, wozu ein Temperatur-Konstanthaltungsmechanismus der Probenscheibe 5 eingesetzt wird und die Messung dann in der Waschlösung vorgenommen wird. Nach der Messung erfolgt die Waschbehandlung.

Damit sich die Temperatur nach dem Einführen des Düsen-Strömungszellensensors 22A in den Probenbehälter 4 langsamer stabilisiert, ist es wirksam, die Temperatur des Strömungszellensensors 22A auf eine Temperatur in der Nähe der Probentemperatur zu bringen, bevor der Sensor in den Probenbehälter 4 eingefügt wird. In diesem Fall kann es auch vorzuziehen sein, die Temperatur des Strömungszellensensors 22A zunächst auf einer Temperatur zu halten, die geringfügig höher ist als diejenige des Probenbehälters 4, um dadurch die Temperaturabsenkung während der Bewegung des Strömungszellensensors 22A zu berücksichtigen. Im Betrieb befindet sich oberhalb der Reaktionsscheibe 5 ein Warteraum für die Wärmeerhaltung, oder es ist ein Warteraum zur Wärmeerhaltung unter Verwendung eines Temperatur-Konstanthaltungsmechanismus der Reaktionsscheibe 5 in einem Bereich in der Nähe der Scheibe 5 vorgesehen.

Fig. 6 stellt eine dritte Ausführungsform einer Düsen-Analysevorrichtung 20B gemäß der Erfindung dar, die mit einem Strömungskanal-Sperrventil ausgestattet ist.

Bei der Düsen-Analysevorrichtung 20B wird ein Strömungszellensensor 22B, der einen Lösungskomponentensensor bildet, einstückig mit einem Abschnitt einer Probenansaugdüse 21 gebildet, die in den Probenbehälter 4 eingetaucht oder aus diesem herausgezogen wird, wobei an zumindest einem Sensorausgangsabschnitt des Strömungszellensensors 22B eine wasserabweisende Isolierschicht 34B gebildet ist, um die wasserabweisende Beschaffenheit zu gewährleisten.

In dem Probenströmungskanal 27 befindet sich ein Lösungsstrom-Sperrventil 40 in einem Bereich zwischen dem vorderen Ende der Probenansaugdüse 21 und dem empfindlichen Sensorabschnitt 31, der den Sensorabschnitt des Strömungszellensensors 22B bildet. Das Lösungsstrom-Sperrventil 40 ist entweder ein piezoelektrisches, ein elektrostatisches oder ein durch Luftdruck angetriebenes oder durch Elektromagnetismus angetriebenes Element. In Fig. 6 sind für Teile oder Elemente der Düsen-Analysevorrichtung 20B, die denen der Düsen-Analysevorrichtung 20 nach Fig. 1) entsprechen, gleiche Bezugszeichen verwendet.

Bei der Ausführungsform nach Fig. 6 sind die Querschnittsflächen der Verdrahtung des flexiblen Verdrahtungssubstrats 33 und des Sensorabschnitts 31 des Strömungszellensensors 22B mit dem Probenkanal kleiner als die Öffnungsfläche des Probenbehälters 4, so daß die Verdrahtungsanordnung ebenso wie der Sensorabschnitt 31 von dem Probenbehälter aufgenommen werden können. Bei dieser Ausführungsform ist die Länge zwischen dem vorderen Düsenabschnitt der Probenansaugdüse 21 und dem empfindlichen Sensorabschnitt 31 verkürzt, um das Totraumvolumen der Düse zu verkleinern und so die Menge an Probenlösung zu verringern, die für den Meßvorgang benötigt wird.

Da sich außerdem zwischen dem vorderen Ende der Probenansaugdüse 21 und dem Sensorabschnitt 31 im Probenströmungskanal 27 das Lösungsstrom-Sperrventil 40 befindet, läßt sich der Strömungszustand der Probenlösung S innerhalb des Strömungskanals 27 durch das Lösungsstrom-Sperrventil 40 regulieren.

Wenn es in der Praxis erforderlich ist, die Probenlösung S als zu analysierenden Stoff in der Düsen-Analysevorrichtung zu messen, wird eine Probenansaugpumpe 41 angetrieben, um die Probenlösung S in die Probenansaugdüse 21 einzusaugen, und nach dem Ansaugen der für den Betrieb der Probenansaugpumpe 41 benötigten Menge der Probenlösung S wird das Lösungsstrom-Sperrventil 40 geschlossen, um dadurch die Strömung der Probenlösung S in der Nähe des empfindlichen Sensorabschnitts 31 des Strömungszellensensors 22B zu beschleunigen. Das Schließen des Ventils 40 ermöglicht eine Zunahme des Leitungswiderstands der Probenlösung S innerhalb des Probenbehälters 4 in der Nähe des empfindlichen Sensorabschnitts 31, wodurch der Geräuschpegel herabgesetzt wird. Das Lösungsstrom-Sperrventil 40 wird auch während der Zeit des Anhebens oder Bewegens einer Probenansaugdüse geschlossen, um zu verhindern, daß Schwierigkeiten auftreten, beispielsweise das Herabfallen von Lösung oder das Entstehen von Luftblasen.

Die Probenansaugpumpe 41 setzt sich zusammen aus einer Kombination einer Kolben-Zylinder-Anordnung 42 und eines Rückschlagventils 43, wobei die Pumpe 41 in dieser Kombination insgesamt als Verdrängerpumpe ausgebildet ist. Nach dem Ansaugen der Probenlösung durch Anziehen der Kolben-Zylinder-Einheit 42 gelangt ein Überdruck an die Sensorfläche, indem die Kolben-Zylinder-Einheit entgegen der die Zielrichtung angehenden Pfeilrichtung in Fig. 6 bewegt wird, so daß das Nachlaufen des Probenflusses unterdrückt werden kann. Eine derartige Druckaufbringung läßt sich in einfacher Weise bewerkstelligen mit Hilfe der Verdrängerpumpe, so daß keine zusätzlichen Mittel oder Einrichtungen für die Analysevorrichtung vorgesehen werden müssen. Da in dieser Vorrichtung außerdem keine Antriebskraft für das Rückschlagventil 43 erforderlich ist, kann die Analysevorrichtung äußerst kompakt bauen. Bei dieser Ausführungsform ist an der Probenansaugdüse 21 eine Bezugselektrode 44 vorgesehen.

Fig. 7 zeigt eine modifizierte Ausführungsform einer Düsen-Analysevorrichtung 20C, bei der ein Rückschlagventil 45 an Stelle des Lösungsstrom-Sperrventils 40 nach der Ausführungsform gemäß Fig. 6 vorgesehen ist. Der Aufbau der in Fig. 7 gezeigten Düsen-Analysevorrichtung 20C ist etwa der gleiche wie in Fig. 6, ausgenommen das Rückschlagventil 45, so daß mit entsprechenden Bezugszeichen gleiche Teile wie in Fig. 6 bezeichnet sind.

Fig. 8 zeigt eine weitere Ausführungsform einer Düsen-Analysevorrichtung 20D mit integriertem Ventil gemäß der Erfindung.

Diese Düsen-Analysevorrichtung 20D setzt sich zusammen aus einem Strömungszellensensor 22D als Lösungskomponenten-Sensor, der mit einem ISFET (Ionenempfindlichen FET) 28 mit rückwärtigem Gate ausgestattet ist. Der Strömungszellensensor 22D ist am vorderen Endabschnitt einer Probenansaugdüse 21D ausgebildet.

Bei diesem Strömungszellensensor 22D ist ein Sensor-Chip 48 dadurch ausgebildet, daß eine Sensorplatte 47 an einer Seite eines plattenförmigen Strömungszellenkörpers 46 befestigt ist, wobei der Strömungszel-



lenkörper ein Grund-Siliciumsubstrat darstellt. An der anderen Seite des Strömungszellenkörpers 46 ist ein Abdeckelement 49 angebracht, wodurch ein Probenströmungskanal 50 im Inneren der Probenansaugdüse 21D gebildet ist. Der Probenströmungskanal 50 besitzt einen Probeneinlaßabschnitt, der an einer Verlängerung des Strömungszellenkörpers 46 und der Sensorplatte 47 ausgebildet ist, ein Lösungsstrom-Sperrventil 42 befindet sich an einen Strömungsänderungsabschnitt des Probenströmungskanals 50. Das Lösungsstrom-Sperrventil 42 ist ein piezoelektrisches Mikroventil mit einem piezoelektrischen Element 53, einer Ventilmembran 54 und einem Ventilsitz 55. Durch den Betrieb des piezoelektrischen Elements 53 wird die Ventilmembran 54 zu dem Ventilsitz 55 hin verlagert, wodurch der Probenkanal 50 vorübergehend geöffnet werden kann.

Der ISFET 28, das piezoelektrische Mikroventil 52 und eine Strömungskanalnut 56 sind zur Bildung des vorderen Endabschnitts der Düse einstückig an der Sensorplatte 47 ausgebildet, die in Form eines Siliciumwafers hergestellt ist. Der Sensor-Chip 48 wird durch Bonden der Sensorplatte 47 an dem Strömungszellensensor 46 gebildet, wobei die Strömungskanalnut 56 und die Ventilmembran 54 in der Sensorplatte mittels einer Oxidschicht ausgebildet sind.

Nach dem Bonden des Strömungszellensensors 46 an der Sensorplatte 47 wird das Silicium auf der ersten Oberfläche des Sensor-Chips 52 mit einem Streifenmuster versehen, und Abstände zwischen den Element-Erhebungen werden mit  $\text{SiO}_2$  und Polysilicium-Schichten ausgefüllt, um Störstellen für den FET einzubringen und eine Formung der vorderen Oberflächenseite der Ventilmembran 54 zu erreichen.

Im nächsten Schritt werden die Öffnungen 58 ausgebildet, beispielsweise durch eine isotrope Ätzbehandlung der zweiten Oberfläche des Strömungszellensensors 46 in solchen Bereichen, die den Stellen der FETs 28 und der Ventilmembran 54 entsprechen, und außerdem werden die empfindlichen Sensorabschnitte 51 gebildet, indem die aus Siliciumoxid bestehenden Gateisolationsschichten oder aus Siliciumnitrid bestehende Gate-Passivierungsschichten auf der Rückseite der zu den Böden der Öffnungen 58 hin freiliegenden FETs 28 gebildet werden. Die positive Leiterplatte 53 wird mit der Ventilmembran 54 des Mikroventils 52 verbunden. Durch diesen Aufbau wird erreicht, daß die empfindlichen Gateabschnitte 51 direkt die Probenlösung S berühren, und Ionen oder dergleichen werden auf der einen Seite des Sensor-Chips 48 erfaßt, während auf der anderen Seite des Sensor-Chips 48 die Ausgangselektroden 28 und der Ventiltreiberabschnitt 53 angeordnet sind, die empfindlich gegenüber Verunreinigung durch Ionen sind und deshalb getrennt von den empfindlichen Gateabschnitten 51 ausgebildet sind.

Der so vervollständigte Sensor-Chip 48 wird hinsichtlich der jeweiligen FETs 28 nach Maßgabe der Anzahl zu erfassender Komponenten zerteilt und in dem System montiert. Bei der vorliegenden Ausführungsform sind in Form eines Chips in einer Reihe zwei FETs entsprechend den zwei Ionenkomponenten der Elemente Natrium und Kalium, und das Mikroventil, angeordnet.

Die Verdrahtung für diesen Sensor-Chip 48 erfolgt durch Verbindung des mit der Oberseite nach unten gerichteten Sensor-Chips 48 mit dem aus Polyimid bestehenden flexiblen Verdrahtungssubstrat 33. Zu diesem Zweck besitzt die Ausgangselektrode auf der Seite des Sensor-Chips 48 einen Dreischichtaufbau aus Gold/Kupfer/Titan oder einen Vierschichtaufbau aus Gold/

Nickel/Kupfer/Titan. Die Elektrode auf der Seite des flexiblen Verdrahtungssubstrats 33 wurde einer Lotpasten-Beschichtungsbehandlung unterzogen. Bei diesem Vorgang war das flexible Verdrahtungssubstrat 33 dem Sensor-Typ 48 überlappt, um die Außenkontur des Düsen-Strömungszellensensors 22D bei dieser Ausführungsform klein zu halten.

Das so vorbereitete flexible Verdrahtungssubstrat 33 wurde mit der Lage des Sensor-Chips 48 ausgerichtet und dann durch Impuls-Wärmebehandlung erwärmt, um den Lötvorgang auszuführen.

Als nächstes wurden die empfindlichen Schichten für Ionen auf den entsprechenden empfindlichen Sensorabschnitten 51 des Sensorkörpers des Strömungszellensensors 22D ausgebildet. Vorzugsweise setzt die Kaliumionen-Schicht zusammen aus Valinomycin als Sensormaterial und Polyvinylchlorid als Trägermaterial. Die Natriumionenschicht besteht z. B. aus Biscrown-Ether als Sensormaterial und Polyvinylchlorid als Trägermaterial. Diese Sensormaterialien und Trägermaterialien wurden mit einem Plastifizierer und einem Lösungsmittel gemischt und dann mit Hilfe eines Mikroverteilers in die Öffnungen 58 eingegossen. Wenn bei diesem Vorgang Zyklohexanon als Lösungsmittel verwendet wird, läßt sich das Vergießen glatt durchführen, ohne das die Spurenmenge der ursprünglichen Flüssigkeit rasch austrocknet. Nach dem Eingießen der benötigten Menge der Originallösung wurden die empfindlichen Schichten etwa einen Tag lang in einer Trockenkammer getrocknet, um die fertigen Schichten zu bilden.

Dann wurden die Abdeckelemente 49 mit dem Sensor-Chip 47 verbunden. Die Strömungskanalnut war bereits vorher in dem Abdeckelement 49 durch Ausbilden einer V-förmigen Nut in dem Siliciumsubstrat durch isotropes Ätzen gebildet worden. Für das Verbinden durch Bonden kommt eine elektrostatische Verbindungseinrichtung oder ein organisches Bindemittel in Betracht.

Beim nächsten Schritt wird eine wasserabweisende Isolierschicht 49 aus Epoxyharz mit wasserbeständiger Isolierfähigkeit auf den Sensorausgangsabschnitt aufgetragen, welcher den Verbindungsabschnitt zwischen dem Sensor-Chip 47 und dem flexiblen Verdrahtungssubstrat 33 bildet, oder auf der gesamten Anordnung aufgebracht, um die wasserbeständige Isolierung zu erreichen. Um die Oberfläche hydrophob zu machen, wurde ein Überzug aus beispielsweise Ethylenfluorid gebildet. Dieser Überzug reduzierte die Möglichkeit einer Kontaminierung der Außenfläche der Düsenzelle.

Obschon bei der Ausführungsform nach Fig. 8 zwei empfindliche Sensorabschnitte 51 gebildet sind, können auch mehr als zwei empfindliche Sensorabschnitte vorhanden sein, und in diesem Fall können die Sensorabschnitte 51 auch in mehreren Reihen angeordnet werden. Ferner können die Sensor-Chips 48 auch an Stelle des Abdeckelements 49 vorgesehen sein, wobei dann der Probenkanal 50 zwischen den Sensor-Chips 48 ausgebildet wird.

Die Messung beim Einsatz des Düsen-Strömungszellensensors 22D mit dem oben erläuterten Aufbau erfolgt etwa folgendermaßen.

In einem auf diese Ausführungsform bezogene Experiment wurde ein Probenbehälter 4 mit einem Innendurchmesser von 4 mm x 5 mm und einer Tiefe von 40 mm verwendet, und in den Probenbehälter 4 wurde eine Blutserum-Probe von 5 µl eingegeben, um die Probenlösung S zu bilden. Dann wurde eine Triphosphat-Pufferlösung zu der Probenlösung S hinzugegeben, um



diese 20fach zu verdünnen.

Anschließend wurde der Düsen-Strömungszellensensor 22D in den Probenbehälter 4 eingegeben, und die Probenlösung S wurde durch eine Verdrängerpumpe verdünnt. Nach Beendigung des Betriebs der Pumpe (etwa 1 Minute) wurde eine Gleichspannung von 100 V zwischen die Mikroventilelektroden gelegt, um dadurch das piezoelektrische Element 53 zum Durchbiegen zu bringen, damit sich das Mikroventil 52 schloß.

Fig. 9 zeigt in einer graphischen Darstellung das Ansprechverhalten für den Fall, daß das Mikroventil 52 geöffnet bzw. geschlossen ist. In dem Fall, daß das Mikroventil 52 keinen Schließvorgang durchführte, betrug die Zeit  $t_2$  zum Erreichen eines stabilen Zustands etwa 9 Sekunden, wohingegen beim Schließen des Mikroventils 52 die Zeit  $t_1$  bis zum Erreichen des stabilen Zustands etwa 7 Sekunden betrug. Dies Ergebnis zeigt, daß mit Hilfe des Mikroventils 52 ein stabilerer Betrieb erreicht wird. Außerdem wird ohne das Mikroventil 52 das Eintauchen des vorderen Endes der Düse in die Probenlösung für etwa 3 Sekunden maximal nach dem Ansaugvorgang nötig, um zu verhindern, daß Luft in die Probenansaugdüse 21D eintritt. Bei Verwendung des Mikroventils 52 hingegen läßt sich die Düse sofort nach dem Schließen des Mikroventils 52 anheben, nachdem das Ansaugen der Probenlösung S abgeschlossen ist.

#### Patentansprüche

1. Düsen-Analysevorrichtung zum Ansaugen einer in einem Probenbehälter (4) befindlichen Probenlösung (S) zum Analysieren der Probenlösung, umfassend:  
eine Probenansaugdüsenanordnung (21) zum Ansaugen der in dem Probenbehälter (4) gespeicherten Probenlösung (S); und  
eine Lösungskomponenten-Sensoreinrichtung (22) mit einem Sensorabschnitt (31), der einstückig mit einem vorderen Endabschnitt der in den Probenbehälter (4) einzuführenden Düsenanordnung (21) ausgebildet ist, wobei der einstückige Aufbau der Probenansaugdüsenanordnung und der Lösungskomponenten-Sensoreinrichtung (22) eine Größe aufweist, die es ihr gestattet, in den Probenbehälter (4) eingeführt zu werden, wobei die Lösungskomponenten-Sensoreinrichtung einen Sensorausgabeabschnitt aufweist, der mit einer wasserabweisenden Isolierschicht versehen ist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, bei der der Lösungskomponentensensor aufweist: einen Strömungszellensensor (22, 22A, 22B, 22C, 22D) mit einem Strömungszellenkörper, einem blättchenförmigen Sensor-Chip (25), welcher mit dem Strömungszellenkörper verbunden ist und einen Probenströmungskanal (27), der in axialer Richtung des Strömungszellenkörpers ausgebildet ist.
3. Vorrichtung nach Anspruch 2, bei der der Sensor-Chip einstückig mit dem Strömungszellenkörper (24) über eine elektrostatische Bondeinrichtung verbunden ist.
4. Vorrichtung nach Anspruch 2 oder 3, bei der der Probenströmungskanal (27) als im Querschnitt V-förmige Nut ausgebildet ist, indem ein Siliciumsubstrat einer isotropen Ätzbehandlung unterzogen worden ist.
5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, bei der der Strömungszellenkörper (24) aus einem Glasmaterial gebildet ist.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, bei der der Strömungszellenkörper (24) aus einem Acrylharz gebildet ist.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 6, bei der der Strömungszellenkörper (24) eine mit einer hydrophoben Schicht überzogene Oberfläche zur Ausschaltung von Oberflächenverunreinigungen aufweist.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 7, bei dem der Sensor-Chip (25) sich aus einem mehrschichtigem Siliciumsubstrat zusammensetzt.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, bei der der Sensor-Chip (25) aus einem Siliciumsubstrat mit einer Drei-Schicht-Struktur Silicium/Oxid/Silicium besteht.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, bei dem das Siliciumsubstrat eine Fläche besitzt, auf der mehrere Feldeffekttransistoren (28) in einer Reihe ausgebildet sind.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, bei der das Siliciumsubstrat eine weitere Fläche besitzt, in der mehrere Öffnungen (30) an solchen Stellen ausgebildet sind, die den Feldeffekttransistoren (28) entsprechen, wobei auf den Oberflächen der Feldeffekttransistoren auf den zu den Öffnungen hin freiliegenden Seiten Gate-Isolierschichten oder Gate-Passivierungsschichten ausgebildet sind, um dadurch empfindliche Sensorabschnitte (31) zu bilden.

12. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der eine wasserabweisende Isolierschicht dadurch gebildet ist, daß ein hitzehärtbares Harz auf die Oberfläche des Strömungszellensensors (22) mit Ausnahme eines Oberflächenabschnitts des vorderen Düsenteils aufgetragen ist.

13. Vorrichtung nach Anspruch 12, bei der außerdem auf der Oberfläche des Strömungszellensensors (22) eine hydrophobe Schicht ausgebildet ist, indem ein Ethylenfluorid auf die Oberfläche aufgetragen ist.

14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, gekennzeichnet durch eine Probenfluß-Sperrventileinrichtung (40), welches in den Probenströmungskanal (27) an einer Stelle zwischen dem vorderen Ende der Probenansaugdüse und dem Sensorabschnitt der Lösungskomponenten-Sensoreinrichtung (22) angeordnet ist.

15. Vorrichtung nach Anspruch 14, bei der die Probenfluß-Sperrventileinrichtung (40) ein Rückschlagventil aufweist.

16. Vorrichtung nach Anspruch 14, bei der die Probenfluß-Sperrventileinrichtung (40) einstückig mit dem Strömungszellensensor (22) ausgebildet ist.

17. Vorrichtung nach Anspruch 16, bei der das Probenfluß-Sperrventil ein Mikroventil (52) ist, welches ein piezoelektrisches Element (53), einen Ventilsitz (55) und eine in Richtung auf den Ventilsitz (55) versetzbare Ventilmembran (54) aufweist.

18. Vorrichtung nach Anspruch 17, bei der der Lösungskomponenten-Sensor aufweist: einen Strömungszellensensor mit einem Strömungszellenkörper, einen mit dem Strömungszellenkörper verbundenen Sensor-Chip und einen Probenströmungskanal, der sich in axialer Richtung des Strömungszellenkörpers erstreckt, wobei das Mikroventil (52) sich an einem Strömungsänderungsabschnitt des Probenströmungskanals (50) befindet.

19. Vorrichtung nach Anspruch 18, bei der der Strömungszellensensor aufweist: einen Strömungszel-

lenkörper als Grund-Siliciumsubstrat, eine einen  
Sensor-Chip bildende Sensorplatte auf einer Seite  
des Strömungszellensensors, und ein Abdeckele-  
ment (49) auf der anderen Seite des Strömungszel-  
lensensors (48), wobei der Probenströmungskanal 5  
(50) zwischen dem Sensor-Chip (48) und dem Ab-  
deckelement (49) gebildet ist.

20. Vorrichtung nach Anspruch 2, bei der der Strö-  
mungszellensensor mit einem ionenempfindlichen  
Feldeffekttransistor ausgestattet ist. 10

Hierzu 11 Seite(n) Zeichnungen

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

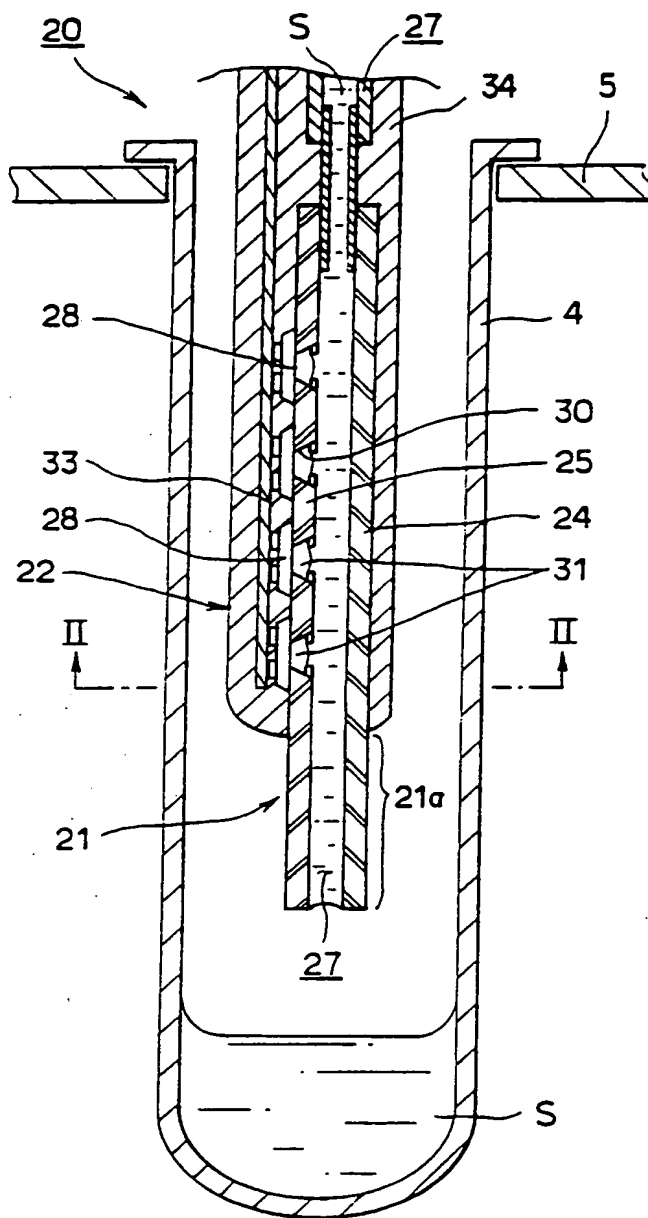


FIG. 1

\*

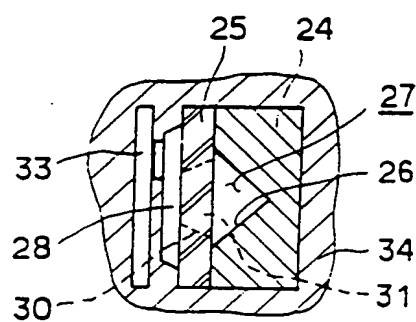


FIG. 2

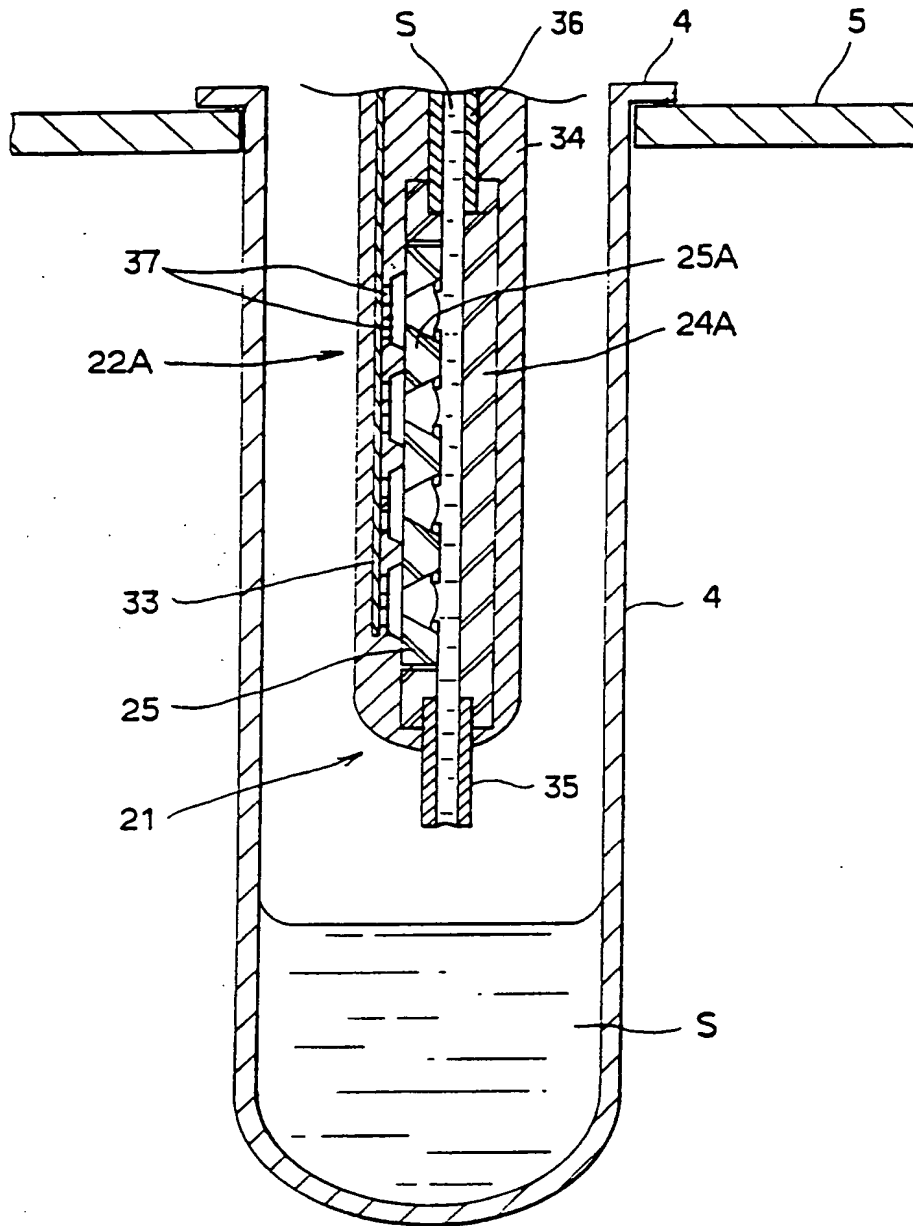


FIG. 3

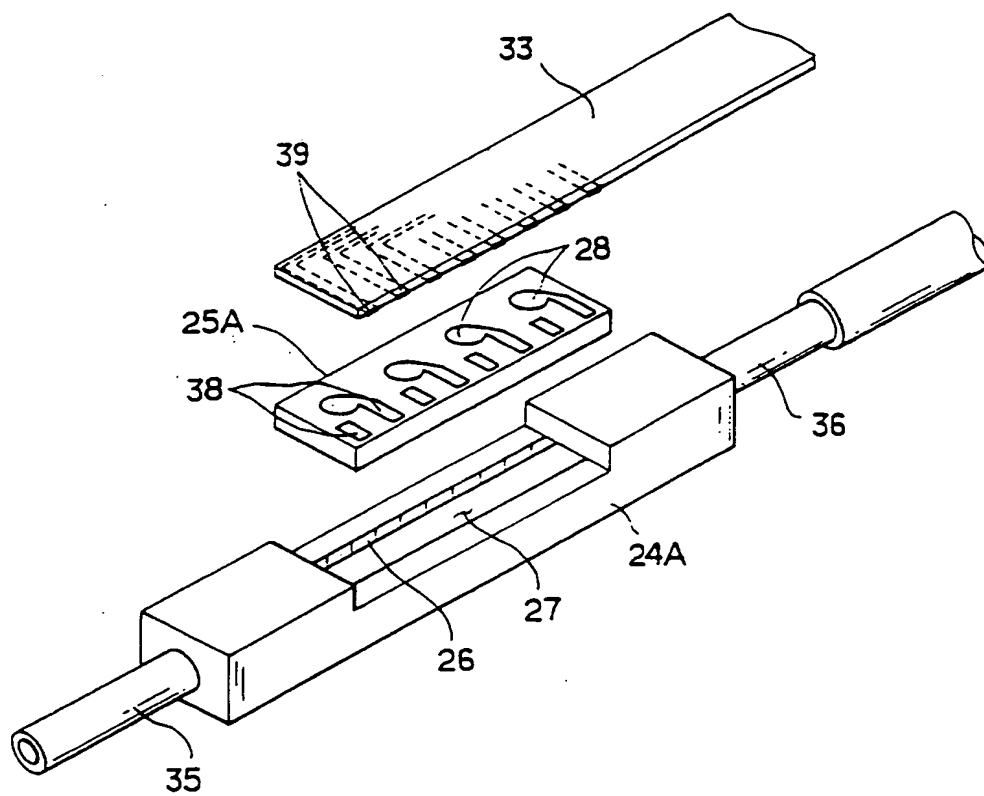


FIG. 4

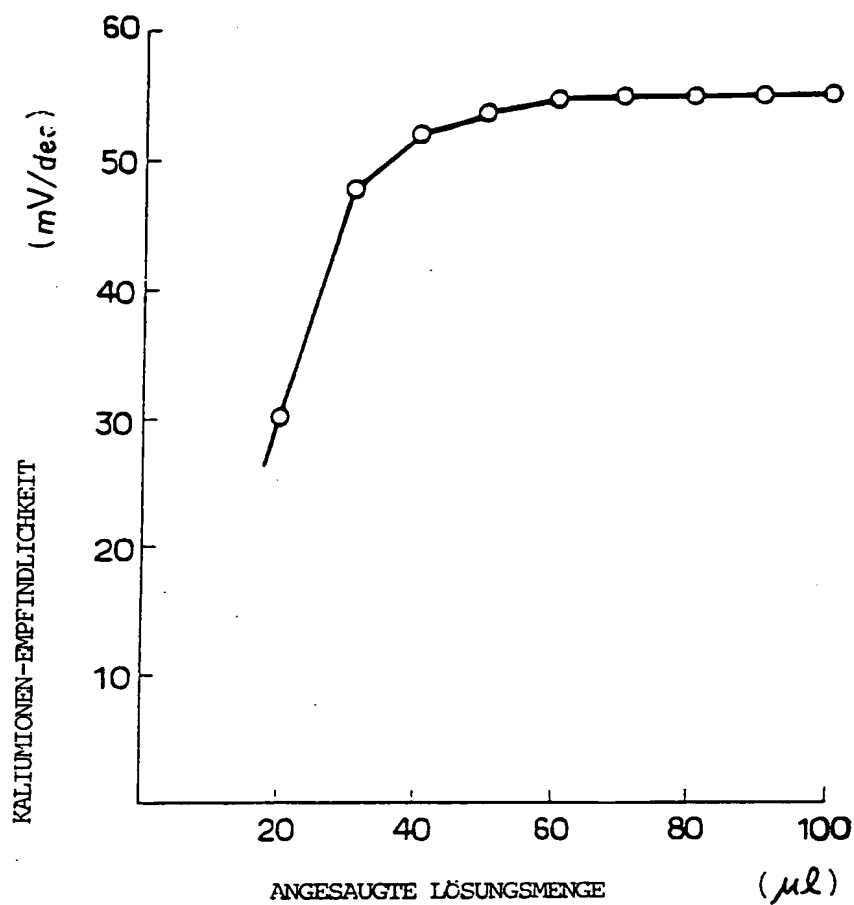


FIG. 5



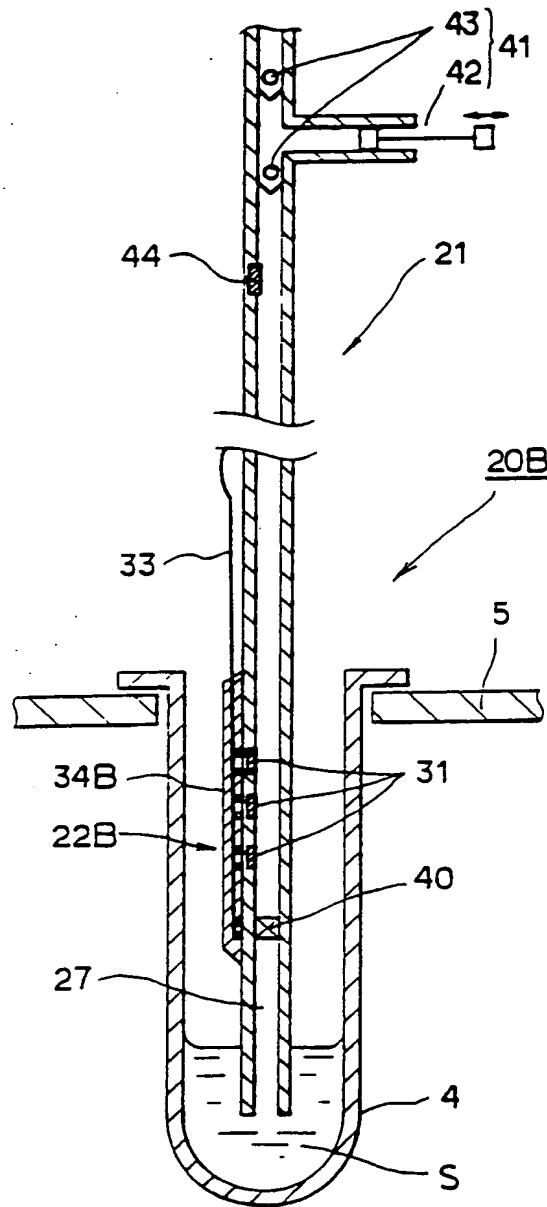


FIG. 6

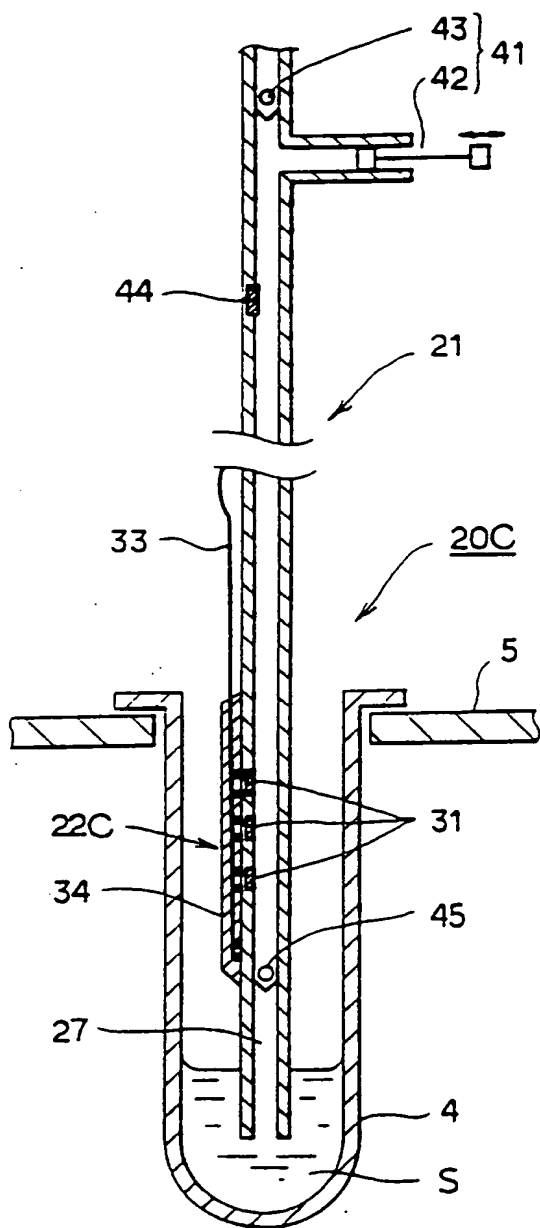


FIG. 7

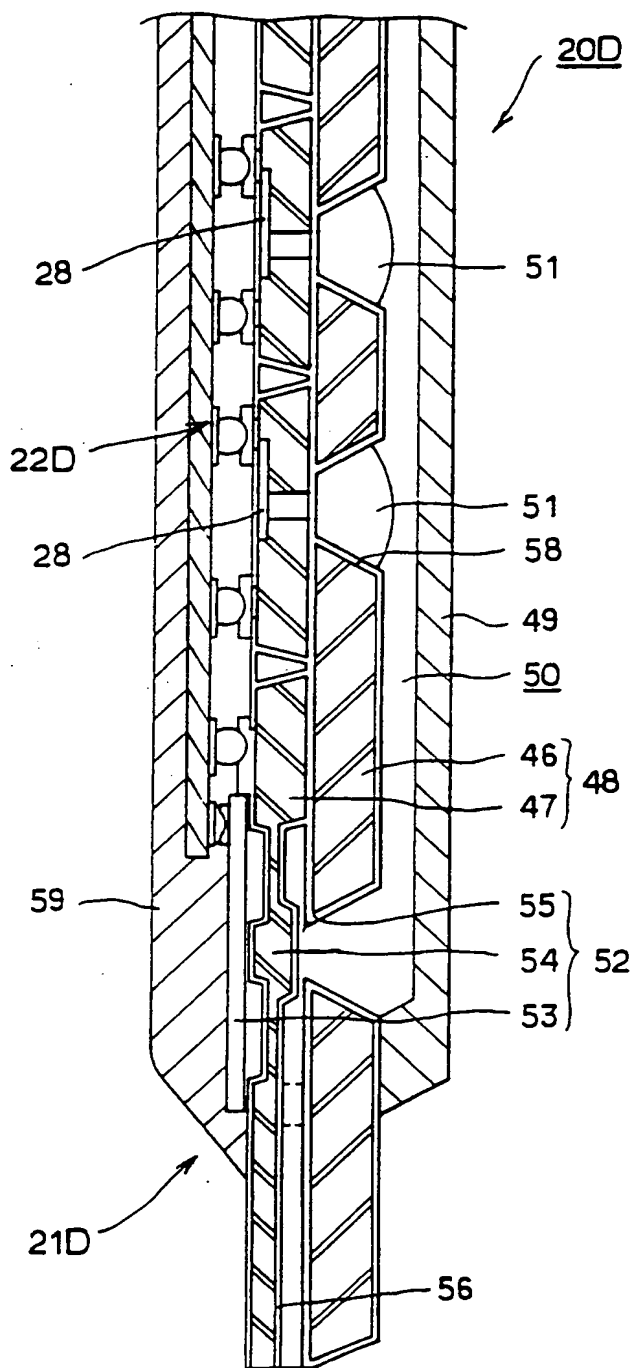


FIG. 8

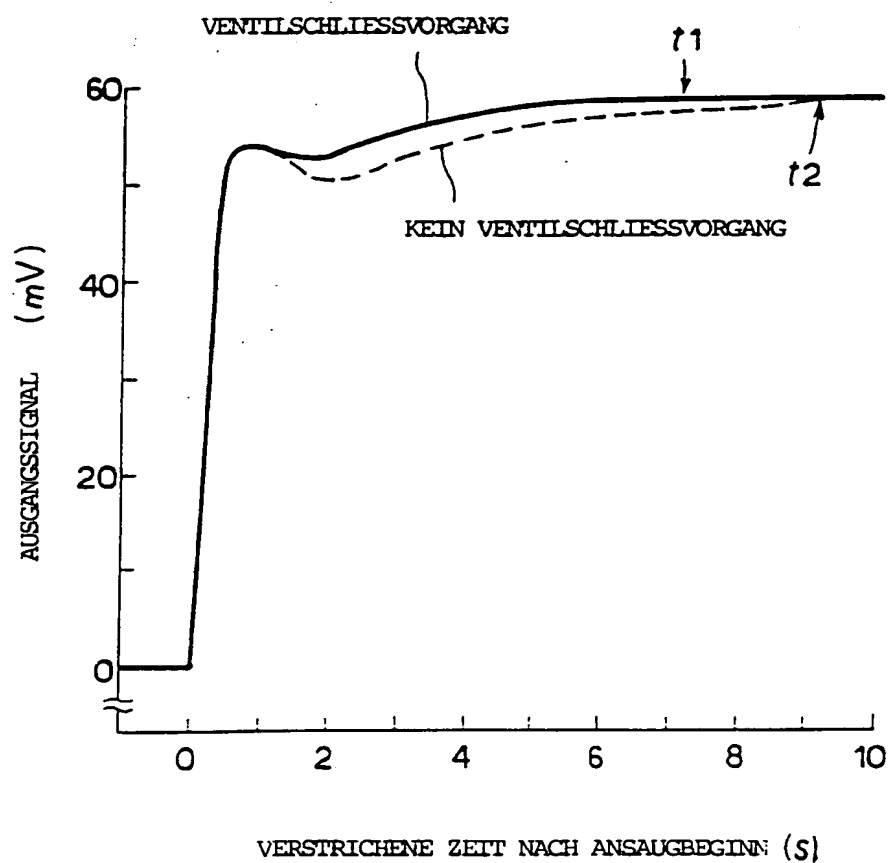


FIG. 9

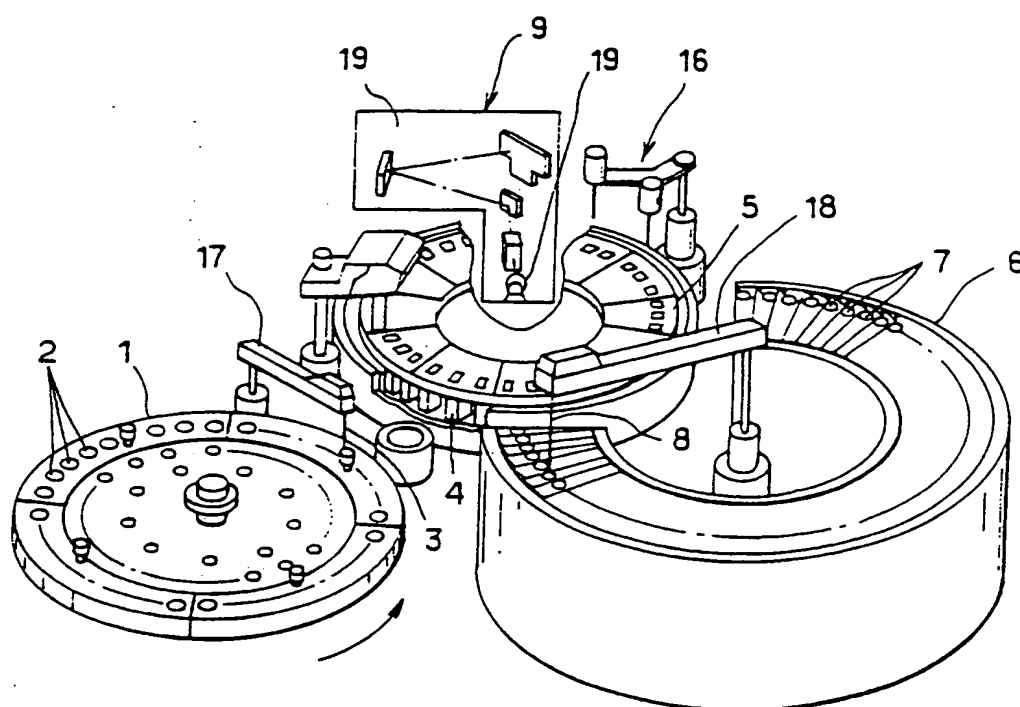


FIG. 10

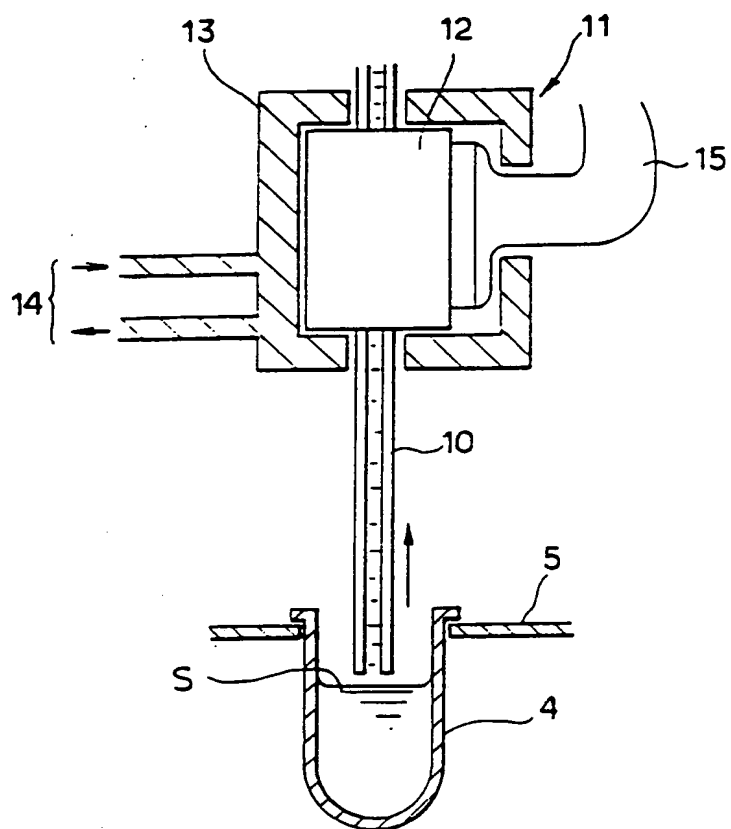


FIG. 11